

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興研究事業研究事業）
分担研究報告書

グラム陽性菌（腸球菌、黄色ブドウ球菌）の多剤耐性に関する研究

研究分担者 富田 治芳 （群馬大学大学院医学系研究科細菌学分野）
研究協力者 谷本 弘一 （群馬大学大学院医学系研究科薬剤耐性菌実験施設）

研究要旨

主要な院内感染症起因菌とされる多剤耐性のバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、およびメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の薬剤耐性について研究を行った。臨床分離 VRE 株としてフランスで報告された新規の VanN 型 VRE 株を日本国内で発見し、解析結果を学術雑誌へ報告した（世界で 2 例目）。類似の VRE 株が国内産鶏肉に複数存在することを明らかにした。臨床分離 MRSA 株の各種抗 MRSA 薬に対する感受性試験では感受性に大きな変動は見られず、これまでと同等の治療効果が期待できることが示された。特にバンコマイシン高度耐性株の出現やバンコマイシン感受性低下傾向は認められず、また臨床で治療困難が指摘され問題と考えられている MIC 値 2 mg/L を示す株の多くは 1.5 mg/L であった。

A. 研究目的

日本で増加中のバンコマイシン耐性腸球菌 VRE に関する耐性機構の解析、伝播・拡散機構の解明、分子疫学研究は国内では十分に行われていない。本研究では国内で分離される VRE について解析しその情報を発信し、国内の医療施設における VRE の院内感染予防対策に寄与する。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 MRSA の治療薬として使用される各種抗菌薬（抗 MRSA 薬）の感受性動向調査が組織的には行われていないため、治療薬選択、投与方法について臨床現場で混乱が生じている。組織的かつ高精度管理の下、MRSA の薬剤感受性試験を行い、科学的根拠に基づく正確で適切な耐性菌情報を臨床へ発信することを目的とする。

B. 研究方法

国内で分離された臨床分離 VRE 株、MRSA 株について収集し、各種薬剤に対する感受性検査、および耐性遺伝子の分子遺伝学的解析を行った。VRE に関してはヒトへの伝

播拡散の一要因とされる環境（食肉）由来株についても解析を行った。さらに VRE よる国内最初の院内感染アウトブレイク事例の VRE 株が生産する新規バクテリオシンの生化学的解析を行った。

倫理面への配慮 全ての臨床分離株は患者個人を同定できる情報を含まない検体として収集し、本研究に用いた。

C. 研究結果

未知の Van 型 VRE (*E. faecium*) 株を国内産鶏肉から分離し、解析の結果、フランスの臨床分離株として報告された VanN 型 VRE と同一型であり、世界で 2 例目の株として報告した。さらに類似の VanN 型 VRE 株が過去においても複数の食肉検体から分離されていたことを明らかにした。VRE の新規バクテリオシンが細胞壁溶解酵素型バクテリオシンであることを明らかにした。

これまでに収集した臨床分離 MRSA 株（2004 年、2008 年、2011 年、2012 年、2013 年分離の合計 3,576 株）の各種抗 MRSA 薬（バンコマイシン、テイコプラニン、リネゾリ

ド、アルベカシン、キノプリスチン・ダルホプリスチン)のMIC値に明らかな変動は認めなかった。またバンコマイシン高度耐性株、感受性の低下傾向も認めなかった。バンコマイシンのMIC値2 mg/Lの株を詳細に調べたところ、その大部分は1.5 mg/Lであった。

D. 考察

VanN型VRE(*E. faecium*)は2011年にフランスの臨床株として初めて報告された新規のVan型VREである。今回、日本の環境中(複数の食肉検体)から同一型VREを分離した。レトロスペクティブな解析の結果、VanN型VREは2009年に収集された食肉検体に既に存在しており、一部の株で、宿主の遺伝型はフランスの臨床分離株と類似しており遺伝的な関連性を認めた。これらの結果は、新規VanN型VREは既に環境中に拡散していることを示唆している。VREの新規バクテリオシンが細胞壁溶解酵素型バクテリオシンであることを初めて明らかとした。

国内で臨床分離されるMRSA株の各種抗MRSA薬の感受性に大きな変動は無かったことから、細菌学的には臨床効果が期待できることが示された。特に臨床で最も多く用いられているバンコマイシンのMIC値の上昇傾向や、バンコマイシン高度耐性株は存在せず、また治療困難とされるMIC値2 mg/Lの株は少数であったことからバンコマイシンの治療効果は以前と同等であることが期待される。

E. 結論

新規VanN型VREを国内産食肉から複数株分離した。国内の臨床分離MRSA株の抗MRSA薬の感受性分布に明らかな変動は無く、多くの株が感受性を示した。収集株にバンコマイシン耐性MRSA株は存在しなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nomura T, Tanimoto K, Shibayama

K, Arakawa Y, Fujimoto S, Ike Y, Tomita H. Identification of VanN-type vancomycin resistance in an *Enterococcus faecium* isolate from chicken meat in Japan. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2012; 56:6389-6392.

- 2) Kurushima J, Hayashi I, Sugai M, Tomita H. Bacteriocin protein BacL1 of *Enterococcus faecalis* is a peptidoglycan D-isoglutamyl-L-lysine endopeptidase. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288:36915-36925.
- 3) Hirakawa H, Tomita H. Interference of bacterial cell-to-cell communication: a new concept of antimicrobial chemotherapy breaks antibiotic resistance. *Frontiers Microbiology*. 2013; 4: 114.

2. 学会発表

- 1) 野村隆浩、柴山恵吾、荒川宜親、池康嘉、富田治芳 . VanN型バンコマイシン耐性腸球菌の解析 . 第86回日本細菌学会総会 . 2013年3月20日 千葉 .
- 2) 富田治芳、谷本弘一、山田景子、荒川宜親 . 臨床分離黄色ブドウ球菌株の各種抗MRSA薬に対する感受性の動向調査 . 第96回日本細菌学会関東支部総会 . 2013年10月31日 東京 .

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

